

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

1/1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-074329

(43)Date of publication of application : 28.03.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/47  
// C07D215/22

(21)Application number : 01-210504

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.08.1989

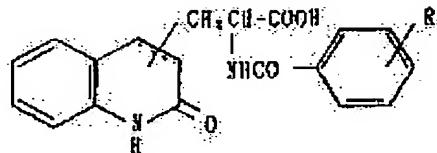
(72)Inventor : YAMAZAKI KATSUYA  
YABUCHI YOICHI

## (54) REMEDY OF GASTRITIS

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy of gastritis having excellent suppressing action for endogastritis disease, containing a specific carbostyryl derivative or salt of said derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: The aimed remedy of gastritis contains a compound expressed by the formula (R is halogen; substituted position of substituting group on carbostyryl skeleton is 3-position or 4-position and bonding between 3-position and 4-position is single bond or double bond) well-known as an antiulcer agent, preferably 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2-quinol-4-yl) propionic acid or salt of said compound. Dose of said remedy is suitably 0.6-50mg per 1kg body weight in 1 day as the compound expressed by the formula and 10-1000mg active ingredient is preferably contained in an administrating unit shape.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

平3-74329

⑥Int. Cl. 5

A 61 K 31/47  
// C 07 D 215/22

識別記号

ACJ

庁内整理番号

7252-4C  
7019-4C

⑪公開 平成3年(1991)3月28日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑫発明の名称 胃炎治療剤

⑬特願 平1-210504

⑭出願 平1(1989)8月14日

⑮発明者 山崎 勝也 徳島県徳島市東吉野町3丁目28番地14

⑯発明者 薮内 洋一 徳島県徳島市川内町大松900-25

⑰出願人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

⑱代理人 弁理士 青山 葦 外1名

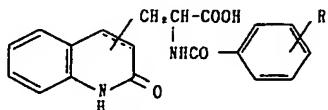
## 明細書

## 1. 発明の名称

胃炎治療剤

## 2. 特許請求の範囲

(1)一般式



[式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す]で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とする胃炎治療剤。

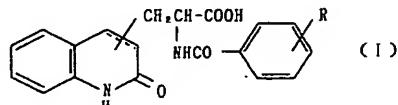
(2)有効成分が2-(4-クロルベンジイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオニ酸またはその塩である請求項(1)に記載の胃炎治療剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、胃炎治療剤、さらに詳しくは、一般

式(1):



[式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す]で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩、好ましくは、2-(4-クロルベンジイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオニ酸またはその塩を有効成分とする胃炎治療剤に関する。

## 従来の技術と発明の解決すべき課題

上記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体およびその製法は特公昭63-35623号公報に記載されており、それらが抗潰瘍剤として有用であることも知られている。

ところで、胃炎は、例えばアルコールの飲用、胆汁の胃内への逆流、アスピリンなどの非ステロ

特開平 3-74329(2)

イド性抗炎症薬の服用などが原因となっておこる胃粘膜の炎症性変化として考えられている。このような胃炎の治療用に適した薬物の開発について多くの研究がなされており、すでに種々の薬物が開発されいいいるが、なお新しい胃炎治療剤の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

本発明者らはかかる新しい胃炎治療剤を開発すべく種々研究を重ねるうちに、前記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体、なかんずく、2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩がすぐれた胃粘膜炎症抑制作用を有し、胃炎治療剤として有用であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

本発明の胃炎治療剤は、前記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を一般的な医薬製剤の形態に調製される。そのような製剤は通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あ

- 3 -

級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げること

るいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)などが挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパンオール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四

- 4 -

ができる。注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを該治療剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

本発明の胃炎治療剤中に含有されるべきカルボスチリル誘導体(1)またはその塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%であ

- 5 -

-202-

- 6 -

# BEST AVAILABLE COPY

特開平 3-74329(3)

る。

本発明の胃炎治療剤の投与方法にはとくに制限はなく、各種製剤形態、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独あるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の胃炎治療剤の投与量は用法、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常カルボスチリル誘導体(1)またはその塩の量は1日当り体重1kg当り0.6～5.0mgとするのがよい、また、投与単位形態中に有効成分を10～1000mg含有せしめるのがよい。

つぎに、製剤例および薬理実験を挙げて本発明の胃炎治療剤をさらに具体的に説明する。

## 製剤例 1

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-	
3-(2-キノロン-4-イル)	
プロピオン酸	15.0g
クエン酸	1.0g
ラクトース	33.5g
リン酸二カルシウム	70.0g
ブルロニックF-68	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0g
ポリビニルビロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス6000)	45.0g
コーンスター	30.0g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
エタノール	適量

本発明化合物、アビセル、コーンスターおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R 1.0mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

## 製剤例 2

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-	
--------------------	--

-8-

リビニルビロリドン、カルボワックス1500および6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No.10スクリーンを通過させ、トレイに入れ100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo.16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

## 製剤例 3

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-	
--------------------	--

3-(2-キノロン-4-イル)	
プロピオン酸	15.0g
クエン酸	1.0g
ラクトース	33.5g
リン酸二カルシウム	70.0g
ブルロニックF-68	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0g
ポリビニルビロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール	
(カルボワックス6000)	45.0g
コーンスター	30.0g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
エタノール	適量

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、ブルロニックF-68およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

上記混合物をNo.60スクリーンでふるい、ボ

## 3-(2-キノロン-4-イル)

プロピオン酸	5 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.39
塩化ナトリウム	0.99
ポリオキシエチレンソルビタンモノ オレエート	0.49
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.19
メチル-バラベン	0.189
プロピル-バラベン	0.029
注射用蒸留水	10.0 mL

上記バラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを搅拌しながら 80°C で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を 40 °C まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターパーパーを用いて滅菌滤過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

- 11 -

第1表

供試化合物	用 量	抑制率(%)
化合物 A *)	100 mg/kg	77

\*) 2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-

-キノロン-4-イル)プロピオン酸

## 薬理実験 2

塩酸・エタノールによる胃粘膜損傷に対する効果

ラットに 0.15 N 塩酸を含む 40% エタノール溶液 1 mL を経口投与した。1 時間後に動物を頸椎脱臼により屠殺し、胃を摘出した。薬理実験 1 と同様の方法により、胃に発生した粘膜損傷の長さを計測して損傷係数とし、抑制率を計算した。

被検薬物は 0.5% カルボキシメチルセルロースに懸濁させ、塩酸・エタノール投与の 3 時間前に経口投与した。対照群には溶媒を投与した。その結果を第 2 表に示す。

## 薬理実験 1

塩酸・タウロコール酸による胃粘膜損傷に対する効果

ラットに 0.15 N 塩酸を含む 8.0 mM タウロコール酸ナトリウム溶液 1 mL を経口投与した。1 時間後に動物を頸椎脱臼により屠殺し、胃を摘出した。食道をクリップで閉塞し、十二指腸から胃内に 10% 中性ホルマリン溶液 1.0 mL を注入した後に十二指腸を結紮した。5 分後に胃を大弯に沿って切開し、実態顕微鏡下に胃粘膜表面に発生した損傷の長さ (mm) を 1 個体毎に集計し、損傷係数とした。胃損傷に対する抑制率を次式で計算した。

$$\text{抑制率(%)} = \frac{\text{対照群の損傷係数} - \text{被検薬物群の損傷係数}}{\text{対照群の損傷係数}} \times 100$$

被検薬物は 5% アラビアゴム + 0.6% Tween 80 に懸濁させ、塩酸・タウロコール酸投与の 30 分前に経口投与した。対照群には溶媒を投与した。その結果を第 1 表に示す。

- 12 -

第2表

供試化合物	用 量	抑制率(%)
化合物 A *)	10 mg/kg	42

\*) 第 1 表に示すものと同じ。

特許出願人 大塚製薬株式会社  
代理人 弁理士 青山 譲 他 1 名